

2

重要な副作用等に関する情報

令和4年11月16日に改訂を指導した医薬品の使用上の注意のうち重要な副作用等について、改訂内容等とともに改訂の根拠となった症例の概要等に関する情報を紹介します。

1 ロキサデュスタット

販売名（会社名）	エベレンゾ錠20mg, 同錠50mg, 同錠100mg（アステラス製薬株式会社）
薬効分類等	他に分類されない代謝性医薬品
効能又は効果	腎性貧血

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

（新記載要領）

8. 重要な基本的注意（新設）
本剤投与中に中枢性甲状腺機能低下症があらわれることがあり、投与開始後約2週間であらわれたとの報告もある。本剤投与中は定期的に甲状腺機能検査（TSH, 遊離T3, 遊離T4）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。
11. 副作用
11.1 重大な副作用（新設）
中枢性甲状腺機能低下症
血中甲状腺刺激ホルモン（TSH）が正常範囲内又は低値を示す中枢性甲状腺機能低下症があらわれることがある。症状や徴候があらわれた場合には、必要に応じて投与の中止、甲状腺ホルモン製剤の投与などの適切な処置を行うこと。
- 〈参 考〉
直近約3年度の副作用報告であって、因果関係が否定できないもの。
9例（うち死亡0例）
企業が推計した過去1年間の推定使用患者数：約42,000人
販売開始：令和元年11月

〔症例概要〕

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用	
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置	
1	男 80代	腎性貧血 (慢性腎不全, 甲状腺機能低 下症, 続発性 副甲状腺機能 亢進症, カル ニチン欠損症, 高尿酸血症, 高脂血症, 慢 性胃炎, 慢性 心不全, 大腸 血管異形成, 鉄欠乏性貧 血, 皮膚そう 痒症, 不眠症, 慢性便秘)	100 mg 22日間	甲状腺機能低下症	<p>投与開始前 甲状腺機能低下症のため, レボチロキシナトリウム水和物 (25μg) にて加療。</p> <p>投与開始日 透析期腎性貧血に対し, ダルベポエチンアルファ (100μg/週) から本剤 (100mg, 週3回) へ変更。</p> <p>投与12日後 甲状腺刺激ホルモン (TSH) 0.12μIU/mL, 遊離サイロキシン (FT4) 0.56ng/dLと急激な低下を認める。甲状腺機能低下症の悪化を発現。</p> <p>投与21日後 (投与中止日) 食欲不振を認め, 体重増加が少なくなる。また, 透析終了時にダイアライザーに黄染を認める。本剤投与中止。</p> <p>中止2日後 総ビリルビン上昇, CT検査にて胆泥を認める。黄疸, 肝機能障害発現。</p> <p>中止5日後 総ビリルビンはさらに上昇を認め, 食事をほとんど摂取できないため経過観察, 精査目的にて入院。</p> <p>中止6日後 薬剤性の肝機能障害が疑われたため, アトルバスタチンカルシウム水和物, アロプリノール, フェキシフェナジン塩酸塩, エソメプラゾールマグネシウム水和物の投与中止。</p> <p>中止7日後 レボチロキシナトリウム水和物増量 (37.5μg)。</p> <p>中止8日後 食欲改善し, 食事を全量摂取。食欲不振回復。</p> <p>中止33日後 黄疸, 肝機能障害回復。</p> <p>中止47日後 甲状腺機能低下症の悪化回復。</p> <p>中止62日後 退院。</p>

臨床検査値

	投与 23日前	投与 2日前	投与 12日後	投与 19日後	中止 2日後	中止 5日後	中止 12日後	中止 19日後	中止 33日後	中止 47日後
TSH (μIU/mL)	14.85	-	0.12	0.10	-	-	-	5.73	-	3.67
FT4 (ng/dL)	0.94	-	0.56	0.39	-	-	-	0.83	-	0.83
Hb (g/dL)	8.4	9.2	11.0	12.4	12.6	14.2	13.7	12.9	11.2	11.3
T-BiL (mg/dL)	-	0.67	-	-	3.73	4.15	2.04	-	1.18	-
D-BiL (mg/dL)	-	-	-	-	2.71	3.11	1.15	-	-	-
AST (IU/L)	-	33	-	-	32	36	38	-	18	-
ALT (IU/L)	-	20	-	-	20	20	25	-	13	-
Al-P (IU/L)	-	378	-	-	310	314	290	-	332	-
γ-GTP (IU/L)	-	65	-	-	35	30	33	-	53	-

併用薬：レボチロキシナトリウム水和物, アルファカルシドール, レボカルニチン, アロプリノール, アトルバスタチンカルシウム水和物, レバミピド, エソメプラゾールマグネシウム水和物, ビソプロロール fumarate, フマル酸第一鉄, フェキシフェナジン塩酸塩, ナルフラフィン塩酸塩, プロチゾラム, ラクトコース

2 ヒドロクロロチアジド含有製剤（①ヒドロクロロチアジド，②ロサルタンカリウム・ヒドロクロロチアジド，③カンデサルタンシレキセチル・ヒドロクロロチアジド，④バルサルタン・ヒドロクロロチアジド）

販売名（会社名）	①ヒドロクロロチアジド錠12.5mg「トーワ」, 同錠25mg「トーワ」, 同OD錠12.5mg「トーワ」（東和薬品株式会社） ②プレミネント配合錠LD, 同配合錠HD（オルガノン株式会社）等 ③エカード配合錠LD, 同配合錠HD（武田テバ薬品株式会社）等 ④コディオ配合錠MD, 同配合錠EX（ノバルティスファーマ株式会社）等
薬効分類等	利尿剤, 血圧降下剤
効能又は効果	①高血圧症（本態性, 腎性等）, 悪性高血圧, 心性浮腫（うっ血性心不全）, 腎性浮腫, 肝性浮腫, 月経前緊張症, 薬剤（副腎皮質ホルモン, フェニルブタゾン等）による浮腫 ②～④高血圧症

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

（旧記載要領）

[副作用
重大な副作用]

間質性肺炎, 肺水腫, 急性呼吸窮迫症候群：

間質性肺炎, 肺水腫があらわれることがあるので, 異常が認められた場合には, 投与を中止し, 適切な処置を行うこと。また, ヒドロクロロチアジド服用後, 数分から数時間以内に急性呼吸窮迫症候群が発現したとの報告がある。

（新記載要領）

11. 副作用
11.1 重大な副作用

間質性肺炎, 肺水腫, 急性呼吸窮迫症候群

間質性肺炎, 肺水腫があらわれることがある。また, ヒドロクロロチアジド服用後, 数分から数時間以内に急性呼吸窮迫症候群が発現したとの報告がある。

〈参 考〉

直近約3年度の副作用報告であって, 因果関係が否定できないもの。

①～④0例

企業が推計した過去1年間の推定使用患者数：

①約57,040人

②約63,000人

③約36,711人

④配合錠MD：約8,568人, 配合錠EX：約24,452人

販売開始：①錠12.5mg：平成24年6月, 錠25mg：昭和53年4月, OD錠12.5mg：平成25年12月

②配合錠LD：平成18年12月, 配合錠HD：平成26年4月

③平成21年3月

④平成21年3月

〔症例概要〕

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
1	男 50代	高血圧 (不明)	不明 不明	<p>急性呼吸窮迫症候群</p> <p>4年前 高血圧に対し、ヒドロクロロチアジドを追加投与。同日、吐き気と息切れを発現。他院に入院し、挿管した。胸部X線撮影で両肺野に白濁を認め、急性呼吸窮迫症候群と診断。5日間、挿管したまま、肺炎連鎖球菌の治療を行う。その後、退院。</p> <p>2年前 高血圧治療薬（配合薬：薬剤不明）を投与。その後、悪寒とチアノーゼを発症し、他院の集中治療室に入院。胸部X線撮影で両側にびまん性の浸潤を認め、広域スペクトルの抗生物質を投与。3日後に退院。</p> <p>投与開始日 投与約30分後 血圧管理のため、ヒドロクロロチアジドを投与。気分不良となり、進行性の息切れが発現。他院へ救急搬送。進行性の呼吸困難、低酸素血症、低血圧を認め、口腔気管挿管。FiO₂100%、PEEP高値にもかかわらず、パルスオキシメトリーは60-70%の範囲であった。肺水腫を疑い、フロセミド静注、ノルエピネフリンの投与開始。当院救急へ航空救命搬送。搬送中、心停止となるも、蘇生。搬送直後の心拍数は136拍/分、血圧125/90mmHg、パルスオキシメトリーは79%。非特異的なSTセグメントおよびT波の逆転を伴う洞性頻脈を認めた。動脈血ガスはpH7.04、pCO₂82mmHg、pO₂65mmHg。ノルエピネフリン、バソプレシン、エピネフリン、塩化カルシウムを投与するも、進行性および難治性の低血圧が発症。FiO₂100%、PEEP高値にもかかわらず、パルスオキシメトリーは45-82%の範囲であった。動脈血ガスはpH 7.05、pCO₂47mmHg、pO₂49mmHgであり、代謝性アシドーシスを示した。ECMO開始後、15分以内にパルスオキシメトリーは88%を超えた。動脈血ガスがpH7.29、pCO₂48mmHg、pO₂110mmHgとなり、アシドーシスと酸素化の改善を認めた。集中治療室へ移送。高用量ステロイド、広域スペクトルの抗生物質を投与。胸部X線撮影で、両側性の間質浸潤を認め、肺水腫と診断。ECMOを5日間継続。</p> <p>投与12日後 退院1ヶ月後 退院。外来受診。ベースラインへ回復。過去の経過と現在の症状から、ヒドロクロロチアジド誘発性の肺水腫が、重度の急性呼吸窮迫症候群の病因である可能性が高いと考えた。</p>
併用薬：不明				
備考：Jansson PS, et al. J Emerg Med. 2018; 55: 836-40.				

3 イマチニブメシル酸塩

販売名（会社名）	グリベック錠100mg（ノバルティスファーマ株式会社）等
薬効分類等	その他の腫瘍用薬
効能又は効果	○慢性骨髄性白血病 ○KIT（CD117）陽性消化管間質腫瘍 ○フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病 ○FIP1L1-PDGFR α 陽性の下記疾患 好酸球増多症候群，慢性好酸球性白血病

《使用上の注意（下線部追加改訂部分）》

（旧記載要領）

[副作用

重大な副作用]

（新設）

血栓性微小血管症：

血栓性微小血管症があらわれることがあるので，破砕赤血球を伴う貧血，血小板減少，腎機能障害等が認められた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと。

（新記載要領）

11. 副作用

血栓性微小血管症

11.1 重大な副作用

破砕赤血球を伴う貧血，血小板減少，腎機能障害等が認められた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと。

（新設）

〈参 考〉

直近約3年度の副作用報告であって，因果関係が否定できないもの。

0例

企業が推計した過去1年間の推定使用患者数：約5,300人

販売開始：平成17年7月

[症例概要]

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用																																																																									
	性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置																																																																									
1	男 30代	慢性骨髄性白血 病の芽球発 症 (なし)	400mg 41日間 ↓ 600mg 25日間	<p>血栓性微小血管症</p> <p>約3年前 検診で白血球増多を指摘され病院を受診。慢性骨髄性白血病(慢性期)と診断。本剤内服開始となったが自己中断。</p> <p>投与約7ヶ月前 Lymphoid crisisで入院。</p> <p>投与約1ヶ月前 化学療法にて慢性期となるも再度急性期へ。</p> <p>投与開始日 本剤400mg投与開始。</p> <p>投与42日目 本剤600mgに増量。</p> <p>投与62日目 臍帯血移植のため入院。BUN12.3mg/dL, Cr0.78mg/dL。</p> <p>投与66日目 本剤最終投与。</p> <p>(投与中止日)</p> <p>中止1日後 急性腎不全発現。 左側腹部痛の訴えあり。グリセリン浣腸110mL施行。 腹痛持続のため、ペントゾシン15mg筋注、ブチルスコラミン1/2アンプル静注。腹部エコーにて小腸拡大を認めた。 イレウス疑い。 腹部CT施行(単純+造影)。単純CTで両腎の炎症疑い。他に腹痛の原因となる所見なし。 患者によると早朝より全く尿が出ておらず、尿意あるも排尿なし。尿カテーテル挿入も完全無尿。乳酸リンゲル液500mL負荷。 同日午後、BUN18.0mg/dL, Cr2.35mg/dLと上昇。補液を続けるも完全無尿。同日夜から翌朝にかけて、約3時間毎にフロセミド20mg, 40mg, 100mgを静注。</p> <p>中止2日後 BUN28.4mg/dL, Cr4.68mg/dLと上昇。全身浮腫著明。 血液透析施行し、1800mL除水。その後も無尿持続。</p> <p>中止3日後 BUN42.3mg/dL, Cr6.85mg/dLと上昇。無尿持続。 フロセミド100mg静注。約2時間後に尿流出を認めた。</p> <p>中止4日後 BUN47.5mg/dL, Cr4.48mg/dL。</p> <p>中止5日後 BUN20.6mg/dL, Cr1.18mg/dL。</p> <p>中止6日後 BUN13.2mg/dL, Cr0.85mg/dL。急性腎不全は回復。</p> <p>中止13日後 腎生検施行。 部位名:腎 診断結果: Compatible with thrombotic microangiopathy in healing stage, kidney needle biopsy. 所見: 腎針生検2本。糸球体は23個。 最も特徴的な変化は、約半数の糸球体の毛細血管内に好酸性、Masson染色で赤く染まるdebris様構造が散見されること。不定型無構造で、PASは弱陽性ないし陰性。これらの大部分は毛細血管を閉塞するまでには至らず、管腔は多くの場合開いている。融解しつつある微小血栓である可能性が強いと考える。 これ以外の変化としては、約1/3の糸球体で軽度かつ分節性のメサンギウム細胞の増生がある。メサンギウム基質の増生はほとんどない。基底膜の肥厚もない。糸球体係蹄とポウマン囊の癒着や半月体形成もない。毛細血管壁のフィブリノイド壊死もない。糸球体は総じて、血栓形成以外は変化が軽いといえる。 間質には特記すべき変化はなく、血管炎、血栓形成は認められない。 focal mesangioproliferative glomerulonephritisが鑑別の対象になると思うが、血栓性変化を重視すべきと考える。</p>																																																																									
<p>臨床検査値</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>投与 9日前</th> <th>投与 開始日</th> <th>投与 41日目</th> <th>投与 62日目</th> <th>中止 1日後</th> <th>中止 2日後</th> <th>中止 3日後</th> <th>中止 4日後</th> <th>中止 5日後</th> <th>中止 6日後</th> <th>中止 14日後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PLT (x10⁴/mm³)</td> <td>5.0</td> <td>18.6</td> <td>10.9</td> <td>13.5</td> <td>11.3</td> <td>11.9</td> <td>14.1</td> <td>14.4</td> <td>13.5</td> <td>13.0</td> <td>15.0</td> </tr> <tr> <td>Hb (g/dL)</td> <td>10.3</td> <td>10.1</td> <td>11.8</td> <td>8.6</td> <td>8.7</td> <td>8.3</td> <td>8.4</td> <td>7.6</td> <td>6.9</td> <td>7.0</td> <td>9.4</td> </tr> <tr> <td>LDH (IU/L)</td> <td>266</td> <td>284</td> <td>383</td> <td>308</td> <td>334</td> <td>450</td> <td>444</td> <td>362</td> <td>-</td> <td>278</td> <td>280</td> </tr> <tr> <td>BUN (mg/dL)</td> <td>14.1</td> <td>9.5</td> <td>19.3</td> <td>12.3</td> <td>18.0</td> <td>28.4</td> <td>42.3</td> <td>47.5</td> <td>20.6</td> <td>13.2</td> <td>14.6</td> </tr> <tr> <td>Cr (mg/dL)</td> <td>0.65</td> <td>0.69</td> <td>0.97</td> <td>0.78</td> <td>2.35</td> <td>4.68</td> <td>6.85</td> <td>4.48</td> <td>1.18</td> <td>0.85</td> <td>0.93</td> </tr> </tbody> </table> <p>併用薬: プレドニゾロン, ビンクリスチン硫酸塩, スルファメトキサゾール・トリメトプリム, ファモチジン, フルコナゾール</p>							投与 9日前	投与 開始日	投与 41日目	投与 62日目	中止 1日後	中止 2日後	中止 3日後	中止 4日後	中止 5日後	中止 6日後	中止 14日後	PLT (x10 ⁴ /mm ³)	5.0	18.6	10.9	13.5	11.3	11.9	14.1	14.4	13.5	13.0	15.0	Hb (g/dL)	10.3	10.1	11.8	8.6	8.7	8.3	8.4	7.6	6.9	7.0	9.4	LDH (IU/L)	266	284	383	308	334	450	444	362	-	278	280	BUN (mg/dL)	14.1	9.5	19.3	12.3	18.0	28.4	42.3	47.5	20.6	13.2	14.6	Cr (mg/dL)	0.65	0.69	0.97	0.78	2.35	4.68	6.85	4.48	1.18	0.85	0.93
	投与 9日前	投与 開始日	投与 41日目	投与 62日目	中止 1日後	中止 2日後	中止 3日後	中止 4日後	中止 5日後	中止 6日後	中止 14日後																																																																		
PLT (x10 ⁴ /mm ³)	5.0	18.6	10.9	13.5	11.3	11.9	14.1	14.4	13.5	13.0	15.0																																																																		
Hb (g/dL)	10.3	10.1	11.8	8.6	8.7	8.3	8.4	7.6	6.9	7.0	9.4																																																																		
LDH (IU/L)	266	284	383	308	334	450	444	362	-	278	280																																																																		
BUN (mg/dL)	14.1	9.5	19.3	12.3	18.0	28.4	42.3	47.5	20.6	13.2	14.6																																																																		
Cr (mg/dL)	0.65	0.69	0.97	0.78	2.35	4.68	6.85	4.48	1.18	0.85	0.93																																																																		